

В.С. Петров

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

ИЗМЕНЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**V. S. Petrov**

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE**Резюме**

Цель. Оценка показателей variability сердечного ритма у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС). **Материал и методы.** В исследование включено 230 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-III функционального класса (ФК), из которых отобрано 156 с митральным стенозом (ХРБС), 36 — с недостаточностью митрального клапана и 38 — с приобретенным аортальным стенозом. ФК ХСН определялся с помощью теста 6-минутной ходьбы. Значения variability сердечного ритма (ВСР) получены с помощью кардиореспираторного монитора «Кардиотехника-04-3Р (М)» с оценкой временной и частотной области. **Результаты.** У исследуемых больных с ХРБС отмечались более низкие показатели ВСР во временной (SDNN — 126,38 мс, SDANN — 112,07 мс, rMSSD — 32,79 мс) и частотной области (VLF — 2098,59 мс²; LF — 865,39 мс², HF — 323,48 мс²) в сравнении с пациентами с недостаточностью митрального клапана и аортальным стенозом. Оценка ВСР внутри группы с ХРБС в зависимости от наличия или отсутствия комбинированного митрально-аортального порока не показала различий по общему и симпатическому тону вегетативной нервной системы (ВНС). Было выявлено повышение парасимпатического тону у больных с комбинированным митрально-аортальным пороком по временной области и по частотной области: rMSSD — 39,06 мс (p=0,028), HF — 467,88 мс² (p=0,027). Разделение пациентов по ФК ХСН показало нарастание парасимпатического тону: rMSSD на 26,67 мс при ФК I и 43,69 мс при ФК III; HF на 254,67 мс² при ФК I и 541,23 мс² при ФК III. Симпатический и общий тону ВНС имел минимальные значения при II ФК ХСН. Изучение динамики показателей за 5 лет не продемонстрировало значимого прироста во временной области, а основные показатели частотной области значимо снижались: VLF с 1882,73±119,48 мс² до 1603,54±99,22 мс²; HF с 334,34±33,13 мс² до 252,87±17,84 мс²; LF с 819,48±94,41 мс² до 647,01±42,50 мс². Снижение показателей частотной области отмечалось также при сравнении результатов ВСР выживших и умерших пациентов. **Заключение.** Исследуемые пациенты с ХРБС имеют более низкие значения тону ВНС в сравнении с больными с другими приобретенными пороками. Наименьшие значения общего тону ВНС и симпатической нервной системы отмечаются у исследуемых с ХРБС со II ФК ХСН, а активность парасимпатической нервной системы максимальна при III ФК. Через 5 лет наблюдения значимо снижаются только частотные показатели ВСР.

Ключевые слова: ревматическая болезнь сердца, variability ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 09.08.2019 г.

Принята к публикации 15.10.2019 г.

Для цитирования: Петров В.С. ИЗМЕНЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 434-440. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-434-440

Abstract

Objective. Evaluation of heart rate variability in patients with rheumatic heart disease. **Material and methods.** The study enrolled 230 patients, of whom 156 patients with mitral stenosis (CRHD), 36 patients with mitral valve regurgitation, and 38 patients with acquired aortic stenosis were selected. CHF functional class was determined using a 6-minute walk test according to the standard method; there were no patients with FC IV. HRV values were obtained using the Kardiotekhnika-04-3R (M) cardiorespiratory monitor with an estimation of time domain and frequency

*Контакты: Вадим Сергеевич Петров, e-mail: dr.vspetrov@gmail.com

* Contacts: Vadim Sergeevich Petrov, e-mail: dr.vspetrov@gmail.com

domain. **Results.** The CRHD patients had lower HRV indicators in the time (SDNN – 126.38 ms, SDANN – 112.07 ms, RMSSD – 32.79 ms) and frequency domain (VLF – 2,098.59 ms²; LF – 865.39 ms², HF – 323.48 ms²) compared with patients with mitral valve regurgitation and aortic stenosis. Evaluation of HRV within patients with CRHD, depending on the presence or absence of combined mitral-aortic stenosis, did not show differences in the general and sympathetic tone of the ANS. In patients with combined mitral-aortic stenosis, only a decrease in parasympathetic tone was revealed: RMSSD – 31.18 ms, HF – 286.36 ms². Stratification of patients according to FC CHF showed an increase in parasympathetic tone: RMSSD was 26.67 ms for FC I and 43.69 ms for FC III; HF was 254.67 ms² for FC I and 541.23 ms² for FC III. The sympathetic and general tone of the ANS was minimal in patients with FC II CHF. A study of the change of indicators over 5 years did not demonstrate a significant increase in the time domain, and the main indicators of the frequency domain decreased significantly: VLF from (1,882.73 ± 119.48) to (1,603.54 ± 99.22) ms²; HF from (334.34 ± 33.13) to (252.87 ± 17.84) ms², LF from (819.48 ± 94.41) to (647.01 ± 42.50) ms². A decrease in the frequency domain was also observed when comparing the HRV results of survived and deceased patients. **Conclusions.** The patients with CRHD had lower values of the ANS tone in comparison with patients with other acquired heart valve disease. The smallest values of the general tone of the ANS and SNS were observed in those studied with CRHD with FC II CHF, and the activity of the PNS was maximum at FC III. After 5 years of follow-up, only the frequency indices of HRV were significantly reduced.

Key word: *rheumatic heart disease, heart rate variability, chronic heart failure*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Sources of funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 09.08.2019

Accepted for publication on 15.10.2019

For citation: Petrov V. S. HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 434-440. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-434-440

Список сокращений: АС — аортальный стеноз, ВНС — вегетативная нервная система, ВСР — вариабельность сердечного ритма, НМК — недостаточность митрального клапана, ПНС — парасимпатическая нервная система, СНС — симпатическая нервная система, ФК — функциональный класс, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HF — высокочастотный компонент спектра, LF — низкочастотный компонент спектра, рNN50 — процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов NN, RMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN, SDNN — стандартное отклонение величин интервалов NN за весь рассматриваемый период, SDNNind — среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, VLF — ультранизкочастотный компонент спектра

Интерес к изучению вариабельности сердечного ритма (ВСР) при различных состояниях не ослабевает многие годы. В кардиологии это связано с тем, что наличие низких значений ВСР связано с риском возникновения внезапной сердечной смерти и количеством желудочковых аритмий [1]. Ритмы с малой вариабельностью отмечаются в случае нарушения вегетативной регуляции сердца и повреждении автоматических клеток основного водителя ритма [2]. Повышение активности симпатической нервной системы (СНС) с изменением барорефлекторных влияний на функцию сердца рассматривается в качестве одной из причин развития артериальной гипертензии, приводящей к гипертрофии левого желудочка и прогрессированию почечной недостаточности [3]. Однако, часто данные, оценивающие ВСР, бывают противоречивы [4].

Исходом сердечно-сосудистых заболеваний является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сопровождающаяся повышением активности СНС и снижением тонуса парасимпатической нервной системы (ПНС). Первоначально, повышение активности СНС является компенсаторным механизмом, служащим для поддержания сердечного выброса. Однако, по мере снижения систолической функции левого желудочка повышенная активность СНС приводит к прогрессированию ХСН. При ХСН происходит снижение барорефлекса и повышение сердечного

афферентного и хеморецепторного рефлекса [5]. Развивающаяся декомпенсация ХСН сопровождается снижением значений ВСР, а применение эффективной терапии приводит к улучшению показателей ВСР до результатов компенсированных пациентов [6]. И хотя ВСР нельзя отнести к традиционным сердечно-сосудистым факторам риска [7], пренебрегать инструментом, который позволяет оценивать активность вегетативной нервной системы (ВНС) не следует [8].

В последнее время анализ ВСР проводят с помощью временной области, частотной области (спектральный анализ), геометрического и нелинейного анализа [9]. Наиболее часто применяется временной анализ ВСР, который основан на анализе изменений последовательных интервалов RR (NN) с оценкой длительности и разности длительности соседних NN интервалов. К интегральному показателю, который отражает весь период наблюдения за ВСР, зависящий от активности СНС и ПНС считается стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов. Использование спектральных методов изучения ВСР позволяет количественно изучить частотные составляющие колебаний ритма [10]. Дыхательный компонент спектра показывает активность ПНС, а активность вазомоторного центра и СНС лежат в основе вазомоторного компонента спектра.

В научной литературе работы, описывающие ВСР, чаще посвящены больным с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (ИБС) (заболевания, являющиеся основными причинами ХСН). Исследовательских работ, связанных с динамическим наблюдением за пациентами с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) [11], оценкой нарушений ВСР при ХСН, обусловленной приобретенными пороками сердца, немного.

Цель работы — оценка показателей ВСР у пациентов с ХСН, обусловленной ХРБС.

Материалы и методы

В исследование включено 230 пациентов. Все больные подписали информированное согласие и проходили обследование в областном кардиологическом диспансере. В группу ХРБС отобрано 156 пациентов с признаками митрального стеноза на эхокардиографии (митральный стеноз определялся по площади митрального отверстия и среднему градиенту давления на митральном клапане). Диагноз ХРБС устанавливался с учетом данных амбулаторных карт и выписок из стационара, анамнеза заболевания и данных о перенесенной ранее острой ревматической лихорадке. Больные с врожденными пороками сердца, системными заболеваниями соединительной ткани и возможными неревматическими причинами митрального стеноза из исследования исключались. Средний возраст пациентов $55,4 \pm 0,7$ лет, из них 132 женщины (84,6%) и 24 мужчины (15,4%). В основной группе выделено две подгруппы пациентов в зависимости от наличия или отсутствия комбинированного митрально-аортального стеноза. В две группы сравнения вошли пациенты, не имевшие в анамнезе данных за острую ревматическую лихорадку: 1-я группа с недостаточностью митрального клапана (НМК), которую определяли по потоку регургитации (средний возраст $52,1 \pm 9,7$ года; 28 женщин (77,8%) и 8 мужчины (22,2%); 2-я группа с приобретенным аортальным стенозом (АС), который определяли по градиенту давления на аортальном клапане (средний возраст $55,5 \pm 9,1$ лет; 15 женщин (39,5%) и 23 мужчины (60,5%)).

Функциональный класс (ФК) ХСН оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы по стандартной методике [12], пациенты с IV ФК в исследование не включались.

Значения ВСР были получены с помощью кардиореспираторного монитора «Кардиотехника-04-3Р (М)» компании «Инкарт». Оценивались временная и частотная область, длительность записи у пациентов сокращалась до 24 часов. Временная область оценивалась с помощью следующих показателей: стандартное отклонение величин интервалов NN за весь рассматриваемый период (SDNN, мс); стандартное отклонение величин усреднённых интервалов NN,

полученных за все 5-минутные участки, на которые поделён период регистрации (SDANN, мс); среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, на которые поделён период наблюдения (SDNNind, мс). Разность длительности интервалов NN оценивалась по проценту NN50 от общего количества последовательных пар интервалов NN ($rNN50, \%$); квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN (RMSSD, мс) [13]. Для оценки частотной области применялись: низкочастотный компонент с мощностью спектра в полосе от 0,04Гц — 0,15Гц (LF); ультранизкочастотный компонент с мощностью спектра в полосе ниже 0,04Гц (VLF); высокочастотный компонент с мощностью спектра в полосе от 0,15Гц — 0,40Гц (HF). Повторная оценка ВСР проводилась через 5 лет наблюдения.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью IBM SPSS Statistics 23.0. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные имели нормальное распределение. Рассчитывались M (среднее), m (стандартная ошибка), ДИ (95% доверительный интервал для среднего), p (достигнутый уровень значимости). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные показатели в группах сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента, для множественных сравнений применялся ANOVA тест. Проводился линейный регрессионный анализ.

Результаты

Сравнение результатов ВСР в группах с различным поражением клапанов (табл. 1) демонстрирует повышение общего тонуса ВНС (SDNN — 140,10 мс), активности центральных механизмов регуляции (VLF — $2830,47 \text{ мс}^2$) и симпатического тонуса как во временной (SDANN — 123,10 мс), так и в частотной области (LF — $1374,93 \text{ мс}^2$) в группе исследуемых с НМК. Наименьшие показатели как общего тонуса ВНС, так и СНС были у пациентов с ХРБС, а исследуемые с АС имели промежуточные значения ВСР. Результаты оценки тонуса ПНС по временным показателям статически значимо не различались, хотя и имели наибольшие значения в группах с недостаточностью МК (rMSSD — 35,00 мс) и АС (rMSSD — 35,70 мс). По частотной области оценки ПНС ситуация была аналогична общему тону ВНС и СНС: HF был наибольший в группе с недостаточностью МК — $436,17 \text{ мс}^2$ и наименьший у исследуемых с ХРБС — $323,48 \text{ мс}^2$.

Так как при детальном статистическом анализе была получена разница в показателях ВСР между больными с ХРБС и АС, было решено больных с ХРБС разделить на две группы: с комбинированным митрально-аортальным стенозом (ХРБС с АС) и без комбинированного митрально-аортального стеноза

Таблица 1. Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с ревматической болезнью сердца, недостаточностью митрального клапана и аортальным стенозом

Table 1. Heart rate variability in rheumatic heart disease, mitral valve regurgitation and aortic stenosis groups

Показатель ВСР / HRV indicators	ХРБС / CRHD M±m; 95%ДИ/CI	НМК / MVR M±m; 95%ДИ/CI	АС / AS M±m; 95%ДИ/CI	р для тенденции
SDNN (мс)	126,58±2,31 (121,84; 130,92)	140,10±2,70 (134,75; 145,45)	131,81±3,36 (125,18; 138,44)	0,001
рNN50 (%)	7,62±0,41 (6,81; 8,43)	7,90±0,78 (6,37; 9,43)	7,86±0,63 (6,63; 9,10)	0,888
rMSSD (мс)	32,79±1,01 (30,81; 34,77)	35,00±1,60 (31,83; 38,17)	35,70±1,60 (32,54; 38,87)	0,522
SDNNidx (мс)	46,60±0,93 (44,77; 48,42)	54,30±1,32 (51,69; 56,91)	50,65±1,34 (48,01; 53,29)	0,001
SDANN (мс)	112,07±2,23 (107,68; 116,46)	123,10±2,61 (117,93; 128,27)	116,89±3,31 (110,35; 123,43)	0,002
VLF (мс ²)	2098,59±127,85 (1847,04; 2350,15)	2830,47±198,66 (2437,10; 3223,83)	2331,16±137,59 (2059,70; 2602,63)	0,001
LF (мс ²)	865,39±61,71 (743,98; 986,80)	1374,93±112,10 (1152,97; 1596,90)	1010,57±65,27 (881,78; 1139,35)	0,001
HF (мс ²)	323,48±20,15 (283,83; 363,12)	436,17±54,37 (328,51; 543,83)	356,65±26,60 (304,17; 409,12)	0,021

Примечание: АС — аортальный стеноз, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ДИ — доверительный интервал, НМК — недостаточность митрального клапана, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца

Note: AS is aortic stenosis, HRV is heart rate variability, CI is confidence interval, MVR is mitral valve regurgitation, CRHD is chronic rheumatic heart disease

Таблица 2. Влияние комбинированного митрально-аортального стеноза на показатели вариабельности сердечного ритма у больных с ревматической болезнью сердца

Table 2. The effect of combined mitral-aortic stenosis on heart rate variability in rheumatic heart disease

Показатель ВСР / HRV indicators	ХРБС без АС / CRHD without AS M±m; 95%ДИ/CI n=114	ХРБС с АС / CRHD with AS M±m; 95%ДИ/CI n=42	р
SDNN (мс)	127,83±2,73 (122,45; 133,20)	120,75±3,74 (113,28; 128,22)	0,301
рNN50 (%)	7,28±0,45 (6,39; 8,17)	8,94±0,99 (6,96; 10,91)	0,186
rMSSD (мс)	31,18±0,94 (29,33; 33,03)	39,06±3,20 (32,67; 45,46)	0,028
SDNNidx (мс)	47,17±1,03 (45,14; 49,20)	44,38±2,11 (40,15; 48,60)	0,238
SDANN (мс)	113,45±2,64 (108,25; 118,65)	106,69±3,64 (99,41; 113,96)	0,469
VLF (мс ²)	2159,86±150,80 (1862,84; 2456,87)	1860,25±215,51 (1429,58; 2290,92)	0,227
LF (мс ²)	799,33±52,58 (695,77; 902,89)	1122,38±220,36 (682,02; 1562,73)	0,926
HF (мс ²)	286,36±17,02 (252,83; 319,89)	467,88±70,57 (326,86; 608,89)	0,027

Примечание: АС — аортальный стеноз, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ДИ — доверительный интервал, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца

Note: AS is aortic stenosis, HRV is heart rate variability, CI is confidence interval, CRHD is chronic rheumatic heart disease

(ХРБС без АС), и сравнить показатели ВСР в полученных группах (табл. 2).

Оказалось, что значимо различались только показатели ПНС, значения которых были выше в группе ХРБС с АС: по временной области и по частотной области: rMSSD — 39,06 мс ($p=0,028$), HF — 467,88 мс² ($p=0,027$). Различий по общему тону и СНС между группами получено не было. Вызывают интерес данные, полученные при проведении линейного регрессионного анализа, показавшие зависимость площади митрального отверстия от показателей ВСР: HF ($p=0,003$), SDANN ($p=0,037$), VLF ($p=0,018$), rMSSD ($p=0,001$), SDNN ($p=0,022$).

Через пять лет у пациентов, которые сохраняли синусовый ритм, имело место снижение показателей временного анализа ВСР (табл. 3): SDNN на 3,5 мс,

rMSSD на 2,38 мс, SDANN на 2,24 мс, рNN50 на 1,13%. Эти изменения, однако, были статистически не значимы, кроме снижения SDNNidx на 2,82 мс ($p=0,002$). Значения показателей спектрального анализа статистически значимо снижались по VLF на 279,73 мс² ($p=0,015$), и по HF на 81,47 мс² ($p=0,011$); снижение LF на 172,47 мс² незначимо.

Важно, что показатели ВСР различались в зависимости от ФК ХСН (табл. 4). Показатели индекса rMSSD, рNN50%, отражающие активность ПНС статистически значимо увеличивались от I ФК к III ФК. Показатель частотной области (HF) увеличивался почти в два раза при III ФК, в сравнении с I и II ФК ХСН ($p=0,004$). По временной области показатель SDANN, отражающий активность СНС, был минимальным в группе со II ФК ХСН, хотя значимого

Таблица 3. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у выживших больных с ревматической болезнью сердца за 5 лет наблюдения**Table 3.** Heart rate variability change in survivors with rheumatic heart disease, 5-year follow-up

Показатель ВСР / HRV indicators	Исходные значения / Initial M±m, n=135	Через 5 лет наблюдения / After 5-year follow-up M±m, n=135	ρ
SDNN (мс)	122,91±3,44	119,41±3,25	0,170
ρNN50 (%)	7,55±0,58	6,42±0,57	0,078
rMSSD (мс)	33,29±1,69	30,91±1,14	0,145
SDNNidx (мс)	46,55±1,28	43,73±1,19	0,002
SDANN (мс)	108,24±3,25	106,00±3,09	0,376
VLF (мс ²)	1882,73±119,48	1603,54±99,22	0,015
LF (мс ²)	819,48±94,41	647,01±42,50	0,072
HF (мс ²)	334,34±33,13	252,87±17,84	0,011

Примечание: ВСР — вариабельность сердечного ритма
Note: HRV is heart rate variability

Таблица 4. Значения вариабельности сердечного ритма в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности**Table 4.** Heart rate variability depending on function class of chronic heart failure

Показатель ВСР / HRV parameters	ФК / FC I M±m; 95%ДИ/CI n=21	ФК / FC II M±m; 95%ДИ/CI n=90	ФК / FC III M±m; 95%ДИ/CI n=45	ρ для тенденции
SDNN (мс)	138,83±8,27 (121,73; 155,93)	122,07±4,58 (112,98; 131,15)	139,00±5,41 (128,13; 149,87)	0,032
ρNN50 (%)	6,17±1,63 (2,79; 9,54)	5,53±0,57 (4,40; 6,67)	10,54±1,01 (8,51; 12,57)	0,001
rMSSD (мс)	26,67±2,87 (20,74; 32,59)	29,06±1,33 (26,43; 31,69)	43,69±3,49 (36,68; 50,71)	0,001
SDNNidx (мс)	53,51±4,54 (44,11; 62,89)	42,79±1,52 (39,77; 45,81)	54,69±2,51 (49,66; 59,73)	0,001
SDANN (мс)	119,67±7,29 (104,58; 134,75)	109,66±4,50 (100,73; 118,59)	119,54±5,23 (109,04; 130,04)	0,192
VLF (мс ²)	2743,67±529,74 (1647,82; 3839,52)	2219,58±307,67 (1609,45; 2829,71)	2678,00±281,84 (2112,18; 3243,82)	0,001
LF (мс ²)	1074,50±212,57 (634,76; 1514,24)	777,96±100,10 (579,47; 976,46)	1463,31±258,62 (944,10; 1982,52)	0,001
HF (мс ²)	254,67±41,68 (168,44; 340,89)	219,66±17,60 (184,75; 254,57)	541,23±85,37 (369,85; 712,61)	0,001

Примечание: ВСР — вариабельность сердечного ритма, ДИ — доверительный интервал, ФК — функциональный класс
Note: HRV is heart rate variability, CI is confidence interval, FC is function class

Таблица 5. Значения вариабельности сердечного ритма у выживших и умерших больных**Table 5.** Heart rate variability in survived and deceased subjects

Показатель ВСР / HRV indicators	Выжившие / Survived M±m; 95%ДИ/CI n=146	Умершие / Deceased M±m; 95%ДИ/CI n=10	ρ
SDNN (мс)	125,86±2,16 (121,62; 130,10)	134,00±17,81 (96,73; 171,27)	0,345
ρNN50 (%)	7,74±0,43 (6,90; 8,59)	5,80±1,45 (2,76; 8,84)	0,153
rMSSD (мс)	33,20±1,05 (31,13; 35,27)	26,80±3,13 (20,25; 33,35)	0,107
SDNNidx (мс)	46,98±0,92 (45,17; 48,79)	41,00±5,40 (29,69; 52,31)	0,004
SDANN (мс)	111,31±2,08 (107,24; 115,41)	123,20±17,22 (87,15; 159,25)	0,613
VLF (мс ²)	2108,81±130,29 (1852,38; 2365,23)	1949,00±614,18 (663,51; 3234,49)	0,003
LF (мс ²)	894,67±65,26 (766,23; 1023,10)	436,40±96,61 (234,20; 638,60)	0,001
HF (мс ²)	333,45±21,25 (291,62; 375,28)	177,40±38,15 (97,55; 257,25)	0,014

Примечание: ВСР — вариабельность сердечного ритма, ДИ — доверительный интервал
Note: HRV is heart rate variability, CI is confidence interval

различия между группами не получено. Однако по частотному спектру в группе исследуемых больных со II ФК показатель LF, также показывающий активность СНС, был минимальным ($p=0,001$). Аналогично тонусу СНС вели себя показатели общего тонуса ВСР: SDNN и ультранизкочастотный компонент VLF, отражающий действие центральных механизмов регуляции, которые были минимальными при II ФК ХСН ($p=0,004$).

За пятилетний период наблюдения из 156 пациентов 10 умерло. Было проведено сравнение показателей исходных значений ВСР в группе умерших и выживших больных. Сравнение значений ВСР по временным показателям у пациентов с ХРБС (табл.5) показало снижение показателей ПНС ($rNN50$, $rMSSD$) и увеличение общего тонуса ВНС (SDNN), тонуса СНС (SDANN), но различия между группами были статистически незначимы. Только снижение SDNNidх было статистически значимым ($p=0,004$). Все частотные показатели (VLF, LF, HF) у умерших пациентов были статистически значимо снижены.

Обсуждение. Проведенное сравнение больных с ХРБС, АС, НМК по временным показателям ВСР показывает более низкий как общий тонус ВНС, так и тонус СНС в группе ХРБС. Аналогичная ситуация была и по частотным показателям ВСР: наиболее низкие значения тонуса СНС, ПНС и VLF отмечались в группе больных с ХРБС. Наибольшие показатели ВСР были в группе исследуемых с НМК, промежуточные — в группе с АС. Наилучшими значениями ВСР в группе с НМК, отражающие напряжение регуляторных систем, вероятно объясняются более поздней декомпенсацией данного порока. Снижение значений показателей variability в случае АС описано в литературе у больных с асимптомным АС, и указано на связь сниженных показателей ВСР со смертностью [14]. Но оказывает ли дополнительное влияние на значения ВСР комбинация МС и АС? Оказалось, что ни по общему тонусу ВНС, ни по значениям СНС как во временной, так и в частотной области показатели ВСР в группе ХРБС с комбинированным митрально-аортальным стенозом и без митрально-аортального стеноза не различались. Выявлено только влияние комбинированного митрально-аортального стеноза на тонус ПНС со снижением по временным и частотным показателям. Вероятно, в случае стенозов двух клапанов происходит активация ПНС, как компенсаторная реакция на гемодинамические изменения в сердце. Однако линейный регрессионный анализ показал связь основных показателей временной и спектральной области ВСР с площадью митрального отверстия.

В динамике значения ВСР через 5 лет у исследуемых больных с ХРБС снижались и по временной области, и по спектральным показателям, однако по показателям ВСР во временной области статистически значимого снижения получено не было.

Возможно, это связано с медленным прогрессированием ХСН и постепенным изменением нейрогуморальной активации. Поскольку компенсаторная активация СНС при ХСН связана с нарушением насосной функции сердца и снижением фракции выброса [10], которые обычно отсутствуют при ХРБС, не следует ожидать значительных изменений общего тонуса ВНС и СНС в случае ХРБС. По частотной области ВСР в группе с ХРБС значимо снижались сверхнизкочастотный VLF, отражающий действие центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции [2] и высокочастотный диапазон HF, отражающий активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга. Вероятно, снижение этих показателей ВСР, связано не только с постепенным прогрессированием ХСН [13], но и возможным истощением регуляторных механизмов ВНС на фоне митрального стеноза с уменьшением тонуса ПНС. Для уточнения возникающих вопросов, вероятно, необходим более длительный период наблюдения за пациентами с ХРБС.

Считается, что между тяжестью ХСН и ВСР есть выраженная взаимосвязь: у пациентов с I-II ФК ХСН отмечается умеренное снижение общей ВСР, связанное с угнетением ПНС и повышением активности СНС [2]. При III-IV ФК ХСН наблюдается уже выраженное снижение общей ВСР на фоне развития вегетативной денервации сердца. Последнее приводит к значительному уменьшению всех показателей ВСР и нормализации вагосимпатического баланса [10]. Но это справедливо в первую очередь для пациентов с ХСН, обусловленной ИБС, кардиомиопатиями, артериальной гипертензией. У больных с ХРБС оценка частотных и спектральных показателей ВСР показывала значительное нарастание тонуса ПНС в группе с III ФК ХСН. Минимальные значения показателей общей ВСР, симпатического и парасимпатического тонуса отмечались у пациентов со II ФК ХСН, что отличает исследуемых пациентов с ХРБС от пациентов с ХСН, обусловленной ИБС и артериальной гипертензией.

У умерших пациентов по показателям временной области имело место повышение общего и симпатического тонуса ВНС со снижением тонуса ПНС, но показатели не достигали статистической значимости. При этом у пациентов с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом, по данным литературы, показатели SDNN и SDANN обычно снижаются [1, 2]. Возможно, полученные результаты связаны с небольшой группой умерших пациентов и получение данных за более длительный период наблюдения и на большей группе покажет изменения временных значений ВСР.

Иная ситуация была у больных с ХРБС по частотным показателям. И медленные волны второго порядка Майера (VLF), связанные с уровнем ренина, ангиотензина и альдостерона в плазме крови; и медленные волны первого порядка Траубе-Геринга (LF);

и значения высокочастотного (дыхательного) диапазона (HF²) в группе умерших были статистически значимо ниже, чем у выживших пациентов. Таким образом, можно предполагать снижение активности и гуморально-метаболических механизмов регуляции, и верхнего симпатического грудного ганглия, и кардиоингибиторного центра продолговатого мозга со снижением активности блуждающего нерва у умерших больных с ХРБС.

Происходящие вышеописанные изменения ВСР вероятно обусловлены изменениями геометрии и структуры камер сердца, поскольку на момент оценки ВСР у пациентов не было данных за острую ревматическую лихорадку.

Заключение. Таким образом, у исследуемых больных с ХРБС имеет место снижение общего тонуса ВНС в сравнении с пациентами с НМК и АС. Минимальные значения общего тонуса ВНС и СНС были у больных со II ФК ХСН, в то время как активность ПНС максимально нарастала к III ФК ХСН. Через 5 лет наблюдения отмечалось снижение как временных, так и частотных показателей ВСР, но статистически значимые изменения получены только для VLF и HF. Аналогичная ситуация наблюдалась у умерших пациентов, у которых были более низкие исходные значения частотных показателей ВСР в сравнении с выжившими.

Список литературы/References:

1. Bigger J., Fleiss J., Steinman R. et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 7: 1936–43. doi: 10.1161/01.cir.91.7.1936.
2. Алиева А.М., Голухова Е.З., Пинчук Т.В. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (литературный обзор). *Архивъ внутренней медицины*. 2013;14(6):47-52. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-6-47-52. Alieva A.M., Golouhova E.Z., Pinchuk T.V. Heart rate variability in chronic heart failure (literature review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2013; 14(6): 47-52. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-6-47-52 [in Russian].
3. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension*. 2009; 54: 690–697. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.119883.
4. Singh N., Moneghetti K.J., Christle J.W. et al. Heart Rate Variability: An old metric with new meaning in the era of using mHealth Technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part One: Physiology and Methods. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2018;7(3):193–8. doi: 10.15420/aer.2018.27.2.
5. Конради А.О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2013; 102(4): 52-63. doi: 10.15829/1560-4071-2013-4-52-63. Konradi A.O. Autonomic nervous system in arterial hypertension and heart failure: current understanding of its pathophysiologic role and innovative treatment approaches. *Russian Journal of Cardiology*. 2013; (4): 52-63. doi: 10.15829/1560-4071-2013-4-52-63 [in Russian].
6. Rydlewska A., Jankowska E., Ponikowska B. et al. Changes in autonomic balance in patients with decompensated chronic heart failure. *Clin. Auton. Res.* 2011;21(1):47–54. doi: 10.1007/s10286-010-0089-z.
7. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Основные направления первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2014;(4):55-68. Yakushin S.S., Filippov E.V. The main directions of the primary prevention of cardiovascular disease. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)* 2014;(4):55-68. [in Russian].
8. Прекина В.И., Самолькина О.Г. Анализ вариабельности ритма сердца при ишемическом инсульте в зависимости от тяжести и локализации очага. *Архивъ внутренней медицины*. 2014;(5):42-6. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-5-42-46. Prekina V.I., Samolkina O.G. Analysis of heart rate variability in ischemic stroke, depending on the severity and location of the focus. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2014;(5):42-6. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-5-42-46 [in Russian].
9. Зиеп Б.М., Таратухин Е.О. Возможности методики вариабельности сердечного ритма. *Российский кардиологический журнал*. 2011; 92(6):69-75. doi: 10.15829/1560-4071-2011-6-102-4. Ziep B.M., Taratukhin E.O. Heart rate variability assessment and its potential. *Russian Journal of Cardiology*. 2011; 92(6):69-75. doi: 10.15829/1560-4071-2011-6-102-104 [in Russian].
10. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Ющук Е.Н. и др. Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2006;2:61-66. doi: 10.20996/1819-6446-2006-2-2-61-66. Vasyuk Y.A., Shupenina E.Y., Yuschuk E.N. et al. Heart rate variability in assessment of clinical status, functional conditions and prognosis in heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2006;(2):61-6. doi: 10.20996/1819-6446-2006-2-2-61-66 [in Russian].
11. Петров В.С. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с ревматическими пороками сердца. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015; 3:83-87. doi: 10.17816/pavlovj2015383-87. Petrov V.S. Result of 5-year observation for patients with rheumatic heart disease. *IP Pavlov Medical Biological Herald*. 2015; (3):83-7. doi: 10.17816/pavlovj2015383-87 [in Russian].
12. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Archive of "Canadian Medical Association Journal"*. 1985; 132(8): 919–23.
13. Sassi R., Cerutti S., Lombardi F. et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17(9):1341-53. doi: 10.1093/europace/euv015.
14. Arslan U., Ozdemir M., Kocaman S.A. et al. Heart rate variability and heart rate turbulence in mild-to-moderate aortic stenosis. *Europace*. 2008; 10: 1434–41. doi:10.1093/europace/eun251.